

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-11059

(P2001-11059A)

(43)公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
C 0 7 D 263/34

識別記号

F I  
C 0 7 D 263/34

テマコード(参考)  
4 C 0 5 6

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全5頁)

(21)出願番号  (22)出願日	特願平11-181932 平成11年6月28日(1999.6.28)	(71)出願人 日本合成化学工業株式会社 大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号 梅田スカイビル タワーイースト  (72)発明者 勝浦 章夫 大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合 成化学工業株式会社中央研究所内  (72)発明者 米澤 あづさ 大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合 成化学工業株式会社中央研究所内  (72)発明者 平田 和正 大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合 成化学工業株式会社中央研究所内
-------------------------	---------------------------------------	---

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールの製造方法

(57)【要約】

【課題】 本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールを製造方法を提供する。

【解決手段】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールカルボン酸を、好ましくはプロトン性化合物を含有する非プロトン性アミドの存在下で脱炭酸することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸を脱炭酸することを特徴とする5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールの製造方法。

【請求項2】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールが5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-オキサゾールである請求項1記載のオキサゾールの製造方法。

【請求項3】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールが5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-オキサゾールである請求項1記載のオキサゾールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗ガン剤中間体等の医薬原料として有用な5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールの製造方法については、WO 97-40028号公報に2-メトキシ(又はクロロ)-4-ニトロベンズアルデヒドとトリルメチルイソシアニドとを反応させる方法が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、かかる方法では原料が高価であったり、トルエンスルフィン酸等の副生物が生成しその処理に多大の費用が必要となる等の欠点があり、工業的規模の実施において安価な原料が利用でき、しかも副生物の少ない方法の開発が要請される。

【0004】

【課題を解決するための手段】しかるに、本発明者は5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールカルボン酸を脱炭酸する場合、かかる課題が解決でき5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールを工業的有利に製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【発明の実施の形態】上記における置換基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等のアルコキシ基やクロロ、ブロモ等のハロゲンであり、好ましくはメトキシ、エトキシ、クロロが有用である。

【0006】具体的に本発明で目的とする化合物を例示すれば、

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-オキサゾール

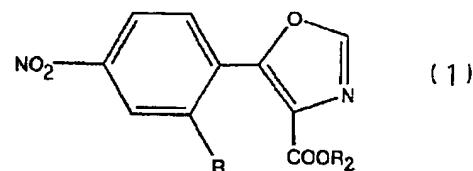
5-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)-オキサゾール

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-オキサゾール

等である。

【0007】一般式で示せば下記(1)式である。

【化1】



Rはアルコキシ基又はハロゲンである

【0008】本発明では5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸(以下、オキサゾールカルボン酸と略記する)を脱炭酸して目的物を得る。脱炭酸に際しては、プロトン性化合物を含有する非プロトン性アミドの存在下で反応を行う。

ここで非プロトン性アミドとしては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチルホルムアミド、N,N,N',N'-テトラメチル尿素、N-メチルピロリドン、N-ホルミルピペリジン等が挙げられ、これらの中でもN,N-ジメチルホルムアミドが沸点、収率、コスト面で有用である。本発明の趣旨を逸脱しない範囲で必要に応じ他の溶媒を併用しても差し支えない。

【0009】プロトン性化合物としてはアルコール、カルボン酸、フェノール及び水からなる群から選ばれる少なくとも一種が用いられ、収率、取り扱い性、目的物の単離の容易さ及びコストの点から特にアルコール、水が好ましい。アルコールの例としてはメタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、ter-ブタノール、n-アミルアルコール、イソアミルアルコール、ヘキサノール、オクタノール等の脂肪族アルコール、シクロヘキサンノール、シクロヘキサノール等の環式アルコール、ベンジルアルコール、 $\beta$ -フェニルエチルアルコール等の芳香族アルコール、フルフリルアルコール等の複素環式アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、ヘキサンジオール、グリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ネオペンチルアルコール等の脂肪族多価アルコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等のエーテル結合を含む多価アルコール等が挙げられる。

【0010】カルボン酸の例としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、アジピン酸、安息香酸、シクロヘキサンカルボン酸等が挙げられる。フェノールの例としてはフェノール、クレゾール、キシレノール、o-クロロフェノール等が挙げられる。非プロトン性アミドの使用量は、オキサゾールカルボン酸1重量部に対して

5～20重量部、好ましくは8～15重量部であるが必ずしもこの範囲に限られるものではない。プロトン性化合物の使用量はその種類により大きく異なるので一概に規定できないが、非プロトン性アミド1重量部に対して0.05～20重量部、好ましくは0.1～10重量部、特に好ましくは0.1～5重量部とすることが多い。

【0011】上記の原料、非プロトン性アミド及びプロトン性化合物の仕込み方法は任意であり、これらを一括仕込みする方法、いずれか1種又は2種を分割仕込みする方法、少なくとも1種を連続仕込みする方法等がいずれも採用される。反応温度は100～210℃程度が適当であり、通常は還流下に反応を行う。反応時間は0.5～10時間程度とすることが多い。反応終了後は、減圧蒸留等適宜の手段により非プロトン性アミド及びプロトン性化合物を除去する。濃縮物（残渣）は若干の不純物を含むので再結晶、洗浄等により精製して目的物を得る。

【0012】本発明では脱炭酸に用いる原料のオキサソールカルボン酸も文献未載の新規化合物であり、それは新規化合物のカルボアルコキシオキサゾール類を加水分解して得られる。以下、本発明の原料の製法について説明する。カルボアルコキシオキサゾール類は、下記式

ここでR<sub>2</sub>はアルキル基を示す  
 $\text{C}_6\text{NCH}_2\text{COOR}_2$

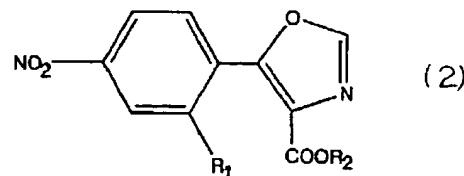
【0014】具体的に該化合物を例示すれば、  
5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール  
5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール  
5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾール  
5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾール  
5-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール  
等である。

【0015】カルボアルコキシオキサゾール類は式(3)の安息香酸類、通常はそのクロライトと式(4)のイソシアノ酢酸エステル類とを、塩基の存在下で有機溶媒中で、反応させて得られる。反応温度は通常0～50℃、反応時間は2～4時間が適当である。塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基、第三級ブトキカリウム等のアルコラート、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物等の無機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが用いられる。該塩基はイソシアノ酢酸エステル類に対して通常等モル以上、好ましくは4～6倍モル使用される。

【0016】溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、テト

(2)で示される化合物である。

【化2】

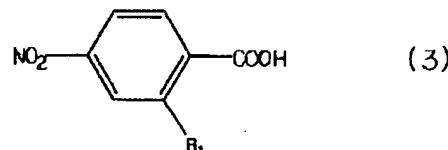


ここでR<sub>1</sub>はアルコキシル基又はハロゲンを、R<sub>2</sub>はアルキル基を示す

該化合物は下記式(3)及び(4)で示される安息香酸類とイソシアノ酢酸エステルとを反応させて製造される。

【0013】

【化3】



ここでR<sub>1</sub>はアルコキシル基又はハロゲンを示す

【化4】

ラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素等が使用される。該溶媒は単独で又は混合して用いられ、通常安息香酸類の1重量部に対して約3～10重量倍用いられる。反応生成液からは濃縮、蒸留、晶析等の常套手段でカルボアルコキシオキサゾール類が取得され、適宜精製される。

【0017】脱炭酸に用いるオキサゾールカルボン酸はかかるカルボアルコキシオキサゾール類を加水分解して得られる。加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で水又は含水アルコール中で、室温～50℃の温度、1～5の反応時間で行われる。該無機塩基はカルボアルコキシオキサゾール類に対して通常等モル以上、好ましくは1.2～1.5倍モル使用される。

【0018】

【実施例】以下、本発明を実例を挙げて詳述する。

「%」は重量基準である。

実施例1

(原料の調製1)

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの合成  
2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 17.7 g (0.09モル) をN,N-ジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、チオニルクロライド 11.9 g (0.09モル) を1時間かけて滴下し2-メトキシ-4-ニトロ安息香

酸クロライドを合成した。これとは別にN, N-ジメチルホルムアミド50m1にトリエチルアミン30. 4g (0. 3モル)、イソシアノ酢酸エチル11. 3g (0. 1モル)を溶解し0℃に保持しながら、これに先の酸クロライドのN, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し4時間反応した。反応終了後、反応生成液を濾過し濁液を濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール1. 7. 2g (0. 59モル)を得た。2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸に対して65. 3%の収率であった。

【0019】該化合物の特性値は以下の通りであった。

MP: 106~107℃

MS (m/z) : 292 (M<sup>+</sup>)

1H-NMR (ppm、溶媒CDCl<sub>3</sub>) : 1. 32 (t, 3H)、3. 94 (s, 3H)、4. 34 (q, 2H)、7. 69 (d, 1H)、7. 85 (d, 1H)、7. 94 (dd, 1H)、8. 01 (s, 1H)  
13C-NMR (ppm、溶媒CDCl<sub>3</sub>) : 14. 2, 56. 3, 61. 4, 106. 3, 115. 3, 122. 5, 130. 2, 132. 1, 150. 1, 150. 3, 150. 6, 158. 0, 161. 3

【0020】(原料の調製2)

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸の合成  
メタノール50m1に5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール15. 0g (0. 051モル)と25%水酸化ナトリウム9. 8g (0. 061モル)を加え40℃で加水分解反応を4時間行った。反応液を濾過し5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸ナトリウム塩が粗ケーキとして得られた。これを水1000m1に溶解し35%塩酸で系のpHを2とした。析出した結晶を濾過して単離し5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸12. 2g (0. 046モル)を得た。5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールに対する収率は90. 2%であった。

【0021】該化合物の特性値は以下の通りであった。

MP: 215℃ (decomp.)

MS (m/z) : 264

1H-NMR (ppm、溶媒DMSO-d<sub>6</sub>) : 3. 35 (b, 1H)、3. 92 (s, 3H)、7. 79 (d, 1H)、7. 91 (s, 1H)、7. 94 (d, 1H)、8. 63 (s, 1H)  
13C-NMR (ppm、溶媒DMSO-d<sub>6</sub>) : 56. 5, 106. 6, 115. 2, 122. 7, 130. 5, 132. 3, 149. 1, 149. 7, 152. 1, 157. 7, 162. 5,

【0022】(本発明の目的化合物の製造) 5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸13. 2g (0. 05モル)をN, N-ジメチルホルムアミド130gに溶解し、水を1. 3g (N, N-ジメチルホルムアミドに対して1%)添加して140℃で4時間脱炭酸反応を行った。続いてN, N-ジメチルホルムアミドを除去してカラムクロマトグラフィーにより、精製して黄色の結晶6. 8gを得た。この結晶はGC-MS分析によりm/z = 220、1H-NMR分析により5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-オキサゾールであることを確認した。5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸に対する収率は61. 8%であった。

【0023】実施例2

(原料の調製1)

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの合成

実施例1の原料の調製1において2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸18. 1g (0. 09モル)を用いた以外は、同様の実験を行った。5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールが17. 4g (0. 059モル)得られた。2-クロロ-4-ニトロ安息香酸に対する収率は65. 2%であった。

【0024】該化合物の特性値は以下の通りであった。

MP: 140~141℃

MS (m/z) : 261 (M-35. 5)

1H-NMR (ppm、溶媒) : CDCl<sub>3</sub>  
1. 31 (t, 3H)、4. 34 (q, 2H)、7. 79 (d, 1H)、8. 09 (s, 1H)、8. 24 (dd, 1H)、8. 40 (d, 1H)  
13C-NMR (ppm、溶媒CDCl<sub>3</sub>) : 14. 1, 61. 8, 121. 4, 125. 1, 130. 8, 132. 7, 133. 3, 135. 7, 149. 2, 150. 5, 151. 1, 160. 7,

【0025】上記の原料を用いて実施例1の原料の調製2及び本発明の目的化合物の製造に準じて、実験を行った。この結晶はGC-MS分析によりm/z = 224、1H-NMR分析により5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-オキサゾールであることを確認した。5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸に対する収率は59. 8%であった。

【0026】

【発明の効果】本発明は、抗ガン剤中間体等の医薬原料として有用な5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールが5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸を脱炭酸する場合、工業的有利に製造できる。

**【手続補正書】**

**【提出日】**平成12年5月24日(2000.5.24)

**【手続補正1】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0001

**【補正方法】**変更

**【補正内容】**

**【0001】**

**【発明の属する技術分野】**本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-オキサゾールの製造方法に関する。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0024

**【補正方法】**変更

**【補正内容】**

**【0024】**該化合物の特性値は以下の通りであった。

MP: 140~141℃

MS (m/z) : 261 (M-35.5)

**1H-NMR (ppm、溶媒CDCl<sub>3</sub>) :** 1.31

(t, 3H)、4.34 (q, 2H)、7.79 (d, 1H)、8.09 (s, 1H)、8.24 (dd, 1H)、8.40 (d, 1H)

**13C-NMR (ppm、溶媒CDCl<sub>3</sub>) :** 14.1, 61.8, 121.4, 125.1, 130.8, 132.7, 133.3, 135.7, 149.2, 150.5, 151.1, 160.7,

**【手続補正3】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0026

**【補正方法】**変更

**【補正内容】**

**【0026】**

**【発明の効果】**本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールが5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸を脱炭酸する場合、工業的有利に製造できる。

---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03  
BA11 BB14 BC01